

Departement für Nutztiere, Klinik für Fortpflanzungsmedizin
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor ad interim: Prof. Dr. Dr. h. c. Ueli Braun

**Prävalenz und klinische Relevanz ektopischer Ureteren beim Entlebucher und
Appenzeller Sennenhund**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Fabienne Nicole Bitterli

Tierärztin

von Wisen SO, Schweiz

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. Iris M. Reichler, Referentin

Prof. Dr. Alois Boos, Korreferent

Zürich 2011

Für
meine Eltern, die mich
immer unterstützt haben

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	2
2. Einleitung	4
3. Tiere und Methoden	10
4. Resultate	14
5. Diskussion.....	25
6. Referenzen.....	32
7. Anhang.....	38
8. Danksagungen	41

1. Zusammenfassung

Ein ektopischer Ureter (EU) ist eine angeborene Fehlbildung mit einer abnormal positionierten Ureterenmündung, welche intravesikal ektopisch im Bereich des Blasenhalses oder extravesikal ektopisch in Prostata, Ductus deferens, Urethra, Uterus oder Vagina liegen kann. In dieser multizentrischen Studie wurden die Prävalenz und die klinische Relevanz von EU bei 308 Entlebucher und 69 Appenzeller Sennenhunden (ES bzw. AS) untersucht. Als häufigste Untersuchungsmodalität wurde die Ultraschalluntersuchung eingesetzt. Anhand der Lokalisation der ureteralen Jets beidseits im Bereich des Übergangs zwischen dem Blasenkörper und dem Blasen Hals wurden bei 163 Hunden, 84% der AS und 36% der ES, die Mündungen als normal beurteilt. 143 Hunde, 12% der AS und 45% der ES, zeigten eine intravesikale und 59 Hunde, 4% der AS und 19% der ES, eine extravesikale ureterale Ektopie. Von den Hunden mit EU zeigten 20 ES und 1 AS mit extravesikaler und 4 ES mit intravesikaler Ektopie Harninkontinenz. 10 ES hatten eine Hydronephrose, 6 von ihnen waren klinisch unauffällig. Die hohe Prävalenz von EU bei den ES weist auf eine genetische Grundlage hin. Da die Erkrankung relevant ist, wie der Anteil klinisch betroffener Tiere zeigt, sollten Zuchtmassnahmen zur Verminderung der EU-Prävalenz ergriffen werden. Voraussetzung für diese sind zwischenzeitlich bereits begonnene populations- und molekulargenetische Untersuchungen, welche den Erbgang bzw. die für EU verantwortliche chromosomale Region identifizieren sollen.

Summary

An ectopic ureter (EU) is a congenital malformation and has an abnormally located orifice. It terminates either intravesically at the bladder neck, or extravesically at the prostate, spermatic duct, urethra, vagina or uterus. In a multicentric study the prevalence and clinical significance of EU in 308 Entlebucher Mountain Dogs (ES) and 69 Appenzeller Mountain Dogs (AS) were examined. Ultrasonography was the most common diagnostic procedure used. Based on the location of ureteral jets at both sides at the junction between the body of the bladder and the bladder neck, 163 dogs, namely 84% of AS and 36% of ES had ureteral openings at a normal anatomical position. A total of 143 dogs, namely 12% of AS and 45% of ES had an intravesicular ureteral ectopia. 59 dogs, 4% of AS and 19% of ES, showed an extravesical ureteral ectopia. Of all affected dogs, 20 ES and 1 AS with extravesical ureteral ectopia and 4 ES with intravesical ureteral ectopia, had urinary incontinence. 10 ES had a hydronephrosis, of which 6 were clinically inapparent. The high prevalence of EU in the Entlebucher Mountain Dogs indicates a genetic background. The number of clinically affected animals indicates the significance of this disease and the importance of the introduction of breeding programs to reduce its prevalence. For this purpose, an ongoing population and molecular genetic analysis has been started to identify the inheritance of EU and to localize the important chromosomal regions.

2. Einleitung

Ektopische Ureteren (EU) sind eine seltene angeborene Fehlbildung, bei der ein oder beide Harnleiter nicht im Bereich des Übergangs zwischen dem Blasenkörper und dem Blasen Hals, sondern an anderer Stelle münden. Normalerweise treten die Harnleiter stufenweise zwischen Harnblasenkörper und Harnblasenhals durch die Schichten der dorsalen Harnblasenwand und öffnen sich in die Harnblase je mit dem schlitzförmigen Ostium ureteris. Letztere bilden zusammen mit dem Ostium urethrae internum das Trigonum vesicae¹. Eine Ureterfehlentwicklung, die in einer ektopen Mündung resultiert, wurde bei verschiedensten Spezies beschrieben²⁻⁹. In der Veterinärmedizin kommen EU überwiegend als single ectopic ureter system (SEUS)²⁻⁴ vor. Bei diesem drainiert ein ektopisch mündender Ureter eine Niere. Beim Menschen dagegen ist die ureterale Ektopie in 80 bis 90% der Fälle mit einer kompletten oder inkompletten Harnleiterduplikatur und einer Doppelniere assoziiert, SEUS dagegen sind sehr selten und drainieren meist hypoplastische Nieren^{5,10-12}. Die Inzidenz für EU ist mit 0.02% beim Hund im Vergleich zum Menschen mit 0.2% gering, berücksichtigt man beim Mensch jedoch nur Fälle mit SEUS, so ist die Inzidenz vergleichbar¹³⁻¹⁵. Beim Hund wurden bisher überwiegend Fälle bei der Hündin publiziert^{2,16-22}. In der neueren Veterinärliteratur erscheinen jedoch auch zunehmend Fallbeschreibungen bei Rüden²³⁻²⁶.

Für die ureterale Ektopie wird eine genetische Ursache angenommen, da sowohl beim Hund als auch beim Menschen eine familiäre Häufung ektopischer Ureteren festgestellt wurde²⁶⁻²⁸. Beim Hund ist zudem eine höhere Inzidenz bei bestimmten Hunderassen, wie Sibirischer Husky, Neufundländer, West Highland White Terrier, Foxterrier, Miniatur und Toy Pudel, Entlebucher Sennenhund (ES), Labrador und Golden Retriever, bekannt^{2,17,24,28-31}.

Eine fehlerhafte Differenzierung des mesonephrischen und metanephrischen Gangsystems während der Embryogenese führt dazu, dass die Ureteren sich nicht physiologisch im Bereich des Übergangs zwischen dem Blasenkörper und dem Blasen Hals (Abb. 1), sondern ektop weiter kaudal in den Blasen Hals, die Urethra, den Ductus deferens, die Prostata, den Uterus, die Zervix uteri oder in die Vagina öffnen. Während der normalen Embryonalentwicklung sprossen die metanephrischen Gänge als Ureterknospen aus den mesonephrischen Gängen. Der jeweilige

Mündungsbereich der metanephrischen Gänge wandert nach kranial und lateral, während die kaudalen Enden der mesonephrischen Gänge nach kaudal wandern. Beide Gänge eröffnen sich dann separat, aber nahe beieinander, in den Urogenitalsinus. Die metanephrischen Gänge werden zu den definitiven Ureteren. Die mesonephrischen Gänge differenzieren sich beim männlichen Tier zu den Samenleitern, wohingegen sie beim weiblichen Tier degenerieren, zuvor aber noch die Bildung der Müllerschen Gänge induzieren, aus welchen Scheide, Gebärmutter sowie Eileiter hervorgehen^{32,33}. Eine Störung in der Ausbildung des metanephrischen Ganges bei der Wanderung in kranialer Richtung resultiert in einer Uretermündung in die Urethra (extravesikaler EU) oder in den Bereich des kaudalen Blasenhalses (intravesikaler EU). Erfolgt dagegen die Trennung des metanephrischen vom mesonephrischen Gang nicht korrekt, so entsteht eine Ureterektomie im Bereich von Ductus deferens, Vagina, Zervix uteri, Uterus oder Tuba uterina³⁴. Am häufigsten wurden beim Hund ektopische Ureterenmündungen in die Urethra, gefolgt von solchen in den Blasen Hals diagnostiziert^{26,35,36}.

Ektopische Ureteren treten einseitig gleich häufig rechts oder links, häufig aber auch bilateral auf. Angaben zum bilateralen Auftreten variieren zwischen 25% und 96%^{2,14,19,26,36,37}. Rüden sind im Vergleich zu Hündinnen tendenziell häufiger bilateral betroffen²⁶.

Entsprechend dem Verlauf der Harnleiter werden intramurale und extramurale ektopische Harnleiter unterschieden, wobei beim Hund erstere häufiger vorkommen^{2,18,19,36,38,39}. Intramurale Harnleiter (Abb. 2) kontaktieren die Blase an anatomisch korrekter Stelle. Sie eröffnen sich aber nicht ins Blasenlumen, sondern verlaufen submukös in der Blasen- bzw. Urethrawand weiter, um an weiter kaudal gelegener Stelle in den Urogenitalbereich zu münden. Extramurale Ureteren (Abb. 3) umgehen die Harnblase komplett und leiten den Urin direkt in kaudalere Anteile des Urogenitaltrakts. Andere bekannte Ureteranomalien sind doppelte ureterale Öffnungen, sowie Ureteral Troughs oder Branches³⁸. Ein Trough ist eine Rinne in der Blasenschleimhaut, die sich von der anatomisch korrekt positionierten Ureteröffnung über mehrere Zentimeter nach distal ziehen kann³⁶. Branches sind Ureterverzweigungen, bei welchen der Ureter mit einem normal geformten Stoma ins Blasentrigonum mündet, jedoch zusätzlich eine Abzweigung intramural nach kaudal zieht³⁸.

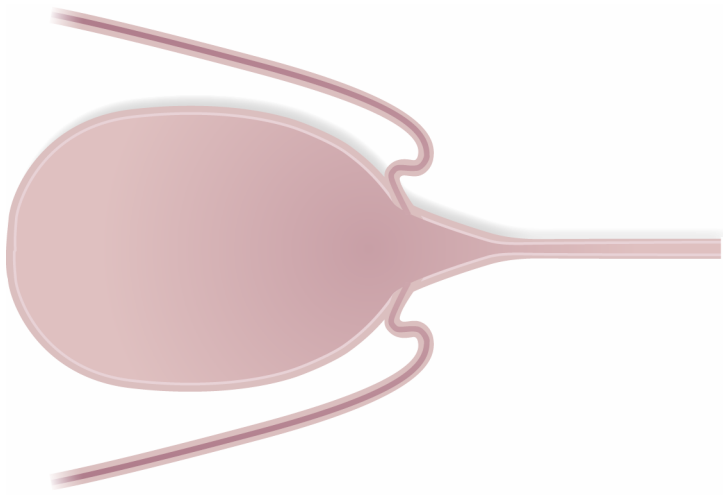


Abb. 1: Schematische Darstellung physiologisch mündender Ureterenmündungen.

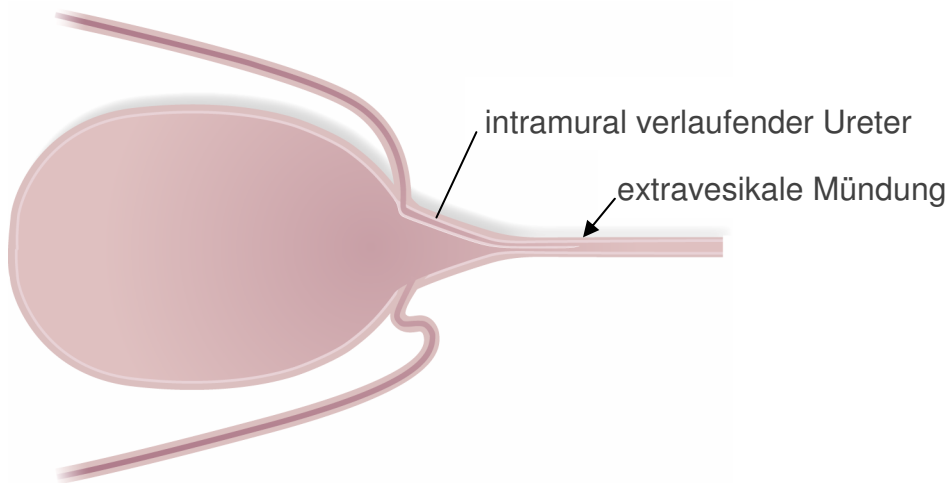


Abb. 2: Schematische Darstellung eines intramural verlaufenden extravesikal mündenden Harnleiters.

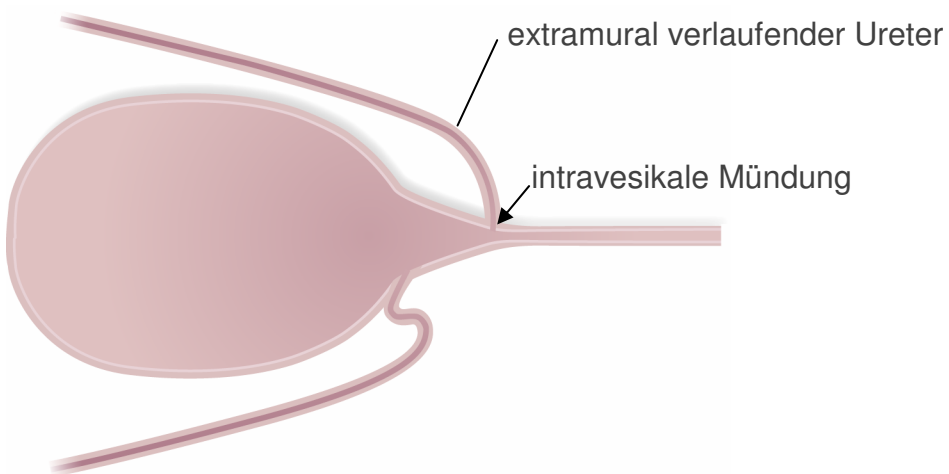


Abb. 3: Schematische Darstellung eines extramural verlaufenden intravesikal mündenden Harnleiters.

Ein ureteraler Bypass des urethralen Sphinkters führt zu permanenter Harninkontinenz¹⁸. Bei Hündinnen ist Harninkontinenz als Folge ektooper Uretermündungen wahrscheinlicher und tritt auch häufiger bereits im jugendlichen Alter auf als bei Rüden^{2,18,26}. Bei Rüden ist die Harnröhre lang und der Verschlussdruck sehr gut, so dass selbst bei weit kaudal mündenden Harnleitern der Urin bei Rüden retrograd in die Harnblase fließen kann und die Tiere klinisch unauffällig sind². Nimmt bei kontinenten Tieren mit ektopischen Ureteren der Urethroverschlussdruck mit fortschreitendem Alter oder nach Kastration ab, können auch diese harninkontinent werden^{2,26,30}.

Der ureterale Bypass erklärt das häufige Auftreten von Harninkontinenz bei Hunden mit EU nicht völlig, da auch Hunde mit intravesikalen ektoopen Mündungen im Harnblasenhalsbereich sowie Hunde, deren ektope Harnleiter nach chirurgischer Korrektur an der korrekten Lokalisation in die Blase münden, noch Inkontinenz zeigen können^{20-22,26}. Diese Inkontinenz wird auf eine gleichzeitig zur ureteralen Ektopie bestehenden kongenitalen urethralen Sphinkterinkompetenz zurückgeführt^{18,20,40}. Neben der kongenitalen urethralen Sphinkterinkompetenz werden als Ursachen für eine persistierende postoperative Inkontinenz auch ein verbleibender intramuraler Ureterrest in der Urethra, welcher den Verschlussdruck beeinträchtigt^{20,41,42}, und bakterielle Infektionen nach erfolgreicher chirurgischer Korrektur diskutiert^{20,41}.

Neben Harninkontinenz können ektope Mündungen auch zu vesikourethralem Reflux und Harnrückstau in Form von Hydroureter und/oder Hydronephrose führen^{2,3}. Die Entwicklung eines Hydroureters ist eine häufige Folge eines EU³⁸. Als zugrunde liegende Ursachen werden chronische Infektionen, Harnrückstau und primärer Verlust der ureteralen Peristaltik genannt. Betroffene Tiere zeigen häufig jahrelang keine Symptome und der Harnrückstau in Ureter oder Niere wird als Zufallsbefund bei einer Harninkontinenzabklärung erhoben^{28,43-45}. Tiere mit Hydroureter und/oder Hydronephrose können aber auch mit Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes⁴⁶ und/oder klinischen Symptomen eines Nierenversagens oder einer Pyelonephritis²⁴ vorgestellt werden. Besteht ein Verdacht auf ureterale Ektopie, so eignen sich zur Abklärung verschiedenste Untersuchungsmethoden wie Ultraschografie (B-Flow, Power-Doppler), Kontrastströntgen (IVP, Urethrozystografie), Computertomografie oder Urethrozystoskopie^{24,28,35-37,46-49}. Die Wahl der Methode hängt vom

Gesundheitszustand des betroffenen Patienten, der Ausrüstung und der Erfahrung des Untersuchers sowie vom Wunsch des Besitzers ab.

Bestätigt sich die Verdachtsdiagnose EU, so ist die Chirurgie die einzig mögliche kausale Therapie. Insbesondere beim Vorliegen einer Hydronephrose sollte möglichst früh chirurgisch interveniert werden, um wenigstens einen Teil der noch erhaltenen Nierenfunktion zu retten. Aber auch bei Hunden, die keinen Rückstau sondern nur Harninkontinenz zeigen, ist eine Operation nicht nur aus hygienischen, sondern auch medizinischen Gründen indiziert. Betroffene Tiere leiden häufiger an „Windeldermatitis“, Zystitis und Pyelonephritis^{2,18,19,26,42,50,51}. Verschiedene Operationsmethoden wurden beschrieben. Bei intramuralen EU kann die Zystoskopgeführte Laserablation^{16,23} durchgeführt werden. Invasivere Methoden sind die Neoureterostomie mit Resektion des intravesikalen Ureterteilstücks und Ligatur des weiter kaudal verlaufenden intramuralen Ureterverlaufs oder die Neoureterostomie mit vollständiger Resektion des intramuralen Teilstücks^{2,41,42}. Bei extramuralen EU kann eine Ureteroneozystotomie mit Transplantation des ektopischen Ureters durchgeführt werden⁵².

Die Therapie ist invasiv, aufwändig und mit Komplikationen behaftet. Erfolgsraten von 30% bis 72%^{2,14,16,21,26} und Komplikationsraten bis zu 27%^{2,19,21,26,51} sind beschrieben.

In einer in unserer Klinik durchgeführten Studie über den Therapieerfolg der chirurgischen Korrektur von EU fiel auf, dass im Vergleich zur Klinikpopulation mit 0,3% ES der Anteil der von uns wegen EU operierten ES 14% betrug²⁶. Dieses gehäufte Auftreten sowie die Meldungen über ein gehäuftes Auftreten von Hydronephrosen und Inkontinenz von den Zuchtverbänden gaben Anlass, die vorliegende Studie durchzuführen. Ohne Kenntnis der Prävalenz und der klinischen Relevanz der ureteralen Ektopie sind Selektionsmassnahmen, die zudem nur auf der Vermutung über das Vorhandensein einer genetischen Fehlbildung basieren, bei der kleinen Zuchtpopulation des ES abzulehnen. Eine noch stärker limitierte Anzahl von Tieren würde dazu führen, dass die verwandtschaftlichen Beziehungen in den Folgegenerationen überproportional zunehmen und folglich das Auftreten genetischer Defekte begünstigen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Prävalenz von EU beim ES zu erheben und den Phänotyp betroffener Hunde zu charakterisieren. Da bisher kein

Reihenuntersuchungsverfahren für EU etabliert war und für die Prävalenzuntersuchung möglichst viele Tiere erfasst werden sollten, wurde als Screeningmethode die ultrasonografische Untersuchung gewählt. Diese bietet gegenüber anderen Untersuchungsmethoden den Vorteil, dass keine Anästhesie nötig ist. Damit ist die Belastung für die Tiere geringer und folglich auch die Bereitschaft der Besitzer, ihre Hunde zur Untersuchung zur Verfügung zu stellen, grösser. Desweiteren können mittels Ultraschall sowohl die Nierenstruktur beurteilt als auch die Ureterenmündungen in den meisten Fällen lokalisiert werden^{24,48}. Für die ultrasonografische Darstellung der Uretermündung existieren bisher jedoch keine Referenzwerte. Um die Ergebnisse zu objektivieren, wurde als Vergleichspopulation eine Rasse gleicher Grösse, der Appenzeller Sennenhund (AS), gewählt.

Die Resultate der vorliegenden Studie, der Anteil betroffener Tiere in der Population und die Kenntnis der klinischen Relevanz der ureteralen Ektopie beim ES, liefern die Grundlage für weitere Studien, wie z. B. populationsgenetische Analysen und Untersuchungen des molekulargenetischen Hintergrunds.

3. Tiere und Methoden

Von 2008 bis 2010 wurden möglichst viele ES und AS mit Abstammungsnachweis in die Studie einbezogen. Für die Teilnahme an der Studie wurde mit der Unterstützung verschiedener Zuchtverbände, dem Schweizer Sennenhund-Verein für Deutschland e.V. (SSV), dem Schweizerischen Klub für Entlebucher Sennenhunde, dem Schweizerischen Club für Appenzeller Sennenhunde, dem Entlebucher Sennenhonden Club der Niederlande und dem Verein für Schweizer Sennenhunde in Österreich (VSSÖ) aktiv in Rassehundzeitschriften und auf der Homepage der Zuchtverbände geworben. An den klinischen Untersuchungen beteiligten sich neben der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich die Tierärztliche Hochschule Hannover (D), die Ludwig-Maximilians-Universität München (D), die Veterinärmedizinische Universität Wien (A), die Tierklinik Wagenrenk in Wageningen (NL), die Justus-Liebig-Universität Giessen (D), die Universiteit Utrecht (NL), die Tierärztliche Klinik für Kleintiere in Norderstedt (D), die Dierenkliniek Putten (NL), die Tierklinik Hofheim (D), die Tierklinik Sattledt (A) und die Kleintierklinik Babenhausen (D).

Für die Untersuchung wurden die Hunde gefastet am jeweiligen Untersuchungsort vorgestellt. Die Besitzer wurden ferner gebeten, die Hunde 3 Stunden vor Untersuchungsbeginn nicht mehr urinieren zu lassen. Daten zu Rasse, Geschlecht, Reproduktionszustand, Alter sowie Abstammung und Zuchtort wurden erfasst. Darüber hinaus wurde eine ausführliche Anamnese mit dem Schwerpunkt auf klinische Harnwegssymptomatik erhoben. Bei harninkontinenten Patienten wurde deren erstes Auftreten sowie Art und Ausmass erfragt. Nach Identifikation des Probanden anhand seiner Transpondernummer oder Ohrtätowierung wurde eine klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Für die Darstellung der ureteralen Jets standen verschiedene Untersuchungsverfahren wie Ultrasonografie (B-Mode- und Farbdoppler- oder B-Flow-Sonografie), kontrastmittelgestützte Computertomografie, Kontraströntgen (IVP, Urethrozystografie) oder Zystoskopie zur Verfügung ^{24,28,35-37,46-48}. In der Regel wurde als Screeningverfahren die ultrasonografische Methode gewählt. Dazu wurden die Hunde, falls eine Sedation notwendig war, mit Buprenorphin (Temgesic®, ESSEX Chemie AG, Luzern, Schweiz) 0.007 mg/kg KG i.m. und gegebenenfalls je nach Alter des Hundes kombiniert mit Acepromazin (Prequillan®, Arovet AG, Zollikon-Station, Schweiz) 0.03 mg/kg KG i.m. prämediziert. Für eine zu einem späteren Zeitpunkt geplante,

genomweite Assoziationsstudie wurden 5ml EDTA-Blut aus der V. jugularis externa oder der V. cephalica entnommen. Allen an der Vetsuisse-Fakultät untersuchten Hunden wurde ein Venenverweilkatheter in die Vena cephalica platziert, um die Hunde für die Darstellung der ureteralen Mündungen infundieren zu können. An den anderen Untersuchungsstätten wurden die Tiere nur infundiert, wenn mittels Furosemidapplikation kein ureteraler Jet dargestellt werden konnte. Für die ultrasonografische Untersuchung wurde das kaudale Abdomen ausgeschoren und die Hunde in Rückenlage auf einer Schaumstoffunterlage oder in einer Fixationsvorrichtung gelagert. Mit einer 5 bis 15 MHz Ultraschallsonde wurde die Morphologie der Nieren und der Harnblase mittels B-Mode beurteilt. Vorhandensein renaler Läsionen, insbesondere eine Dilatation des Nierenbeckens und/oder des Harnleiters wurden mit Grössenangaben dokumentiert. Die Ureterenmündungen wurden anhand der ureteralen Jets mittels Colour-Doppler- oder B-Flow-Ultrasonografie lokalisiert. Bei Bedarf wurde den Hunden zur Anregung der Urinproduktion entweder Ringer-Lactat-Lösung (Ringer-Lactat „Fresenius“-Infusionslösung, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) 10ml/kg KG/Std. i.v. und/oder Furosemid (Lasix®, Sanofi-Aventis (Suisse) SA, Meyrin, Schweiz) 1mg/kg KG i.v./s.c. verabreicht. Beide Uretermündungen wurden anhand des ureteralen Harneinstroms (Jet) sowohl im Längs- als auch im Querschnitt aufgesucht und deren Lokalisationen wurden dokumentiert.

Zur genaueren Dokumentation einer ultrasonografisch diagnostizierten Abweichung oder bei unklarem Befund wurden, nach Absprache mit dem Besitzer, zusätzliche Untersuchungsverfahren eingesetzt. Nach Einleitung mit Propofol 1% (Propofol®, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) 6 mg/kg KG i.v. und endotrachealer Intubation wurde die Anästhesie mittels Isofluran 1.5-2.5% (Isoflo®, Dr. E. Graeb AG, Bern, Schweiz) aufrechterhalten und, in Abhängigkeit der Infrastruktur der jeweiligen Klinik, eine Endoskopie, eine kontrastmittelgestützte Computertomografie oder Röntgenuntersuchung (IVP, Urethrozystografie) durchgeführt.

Bei der Lokalisation wurde unterschieden zwischen einer physiologischen Mündung im Bereich des Übergangs zwischen dem Blasenkörper und dem Blasen Hals und einer ektopischen Mündung. Bei den ektopischen Mündungen wurde unterschieden zwischen intravesikal ektopischen (d.h. in den Blasen Hals) und extravesikal ektopischen Formen. Um die Mündungsbereiche zu definieren, wurden die gefüllte Harnblase und die Urethra im Längsschnitt schematisch in 3 Bereiche aufgeteilt: Der

ellipsoide Blasenkörper, der sich trichterförmig verengende, idealisiert als symmetrisches Trapez sich darstellende Blasen Hals sowie der extravasikale Bereich, der dort beginnt, wo sich die Wände der Urethra parallel darstellen (Abb. 4). Anhand der weiter kaudal gelegenen Mündung einer der beiden Ureteren wurde jeder Proband einer der 3 folgenden Gruppen zugeteilt:

- I. Darstellung der Harnjets beidseits im Bereich des Übergangs von Harnblase zu Harnblasenhals (EU-frei),
- II. Mündung ektopisch intravesikal, d.h. entweder leichte (IIa) oder deutliche Abweichung von der Norm (IIb) mit Mündung intravesikal in den Blasen Hals,
- III. Mündung extravasikal (d.h. kaudal des Blasen Halses).

Hunde der Gruppierungen II und III wurden als ektopisch befundet. Desweiteren wurden die Hunde gemäss Anamnese als kontinent oder inkontinent klassifiziert.

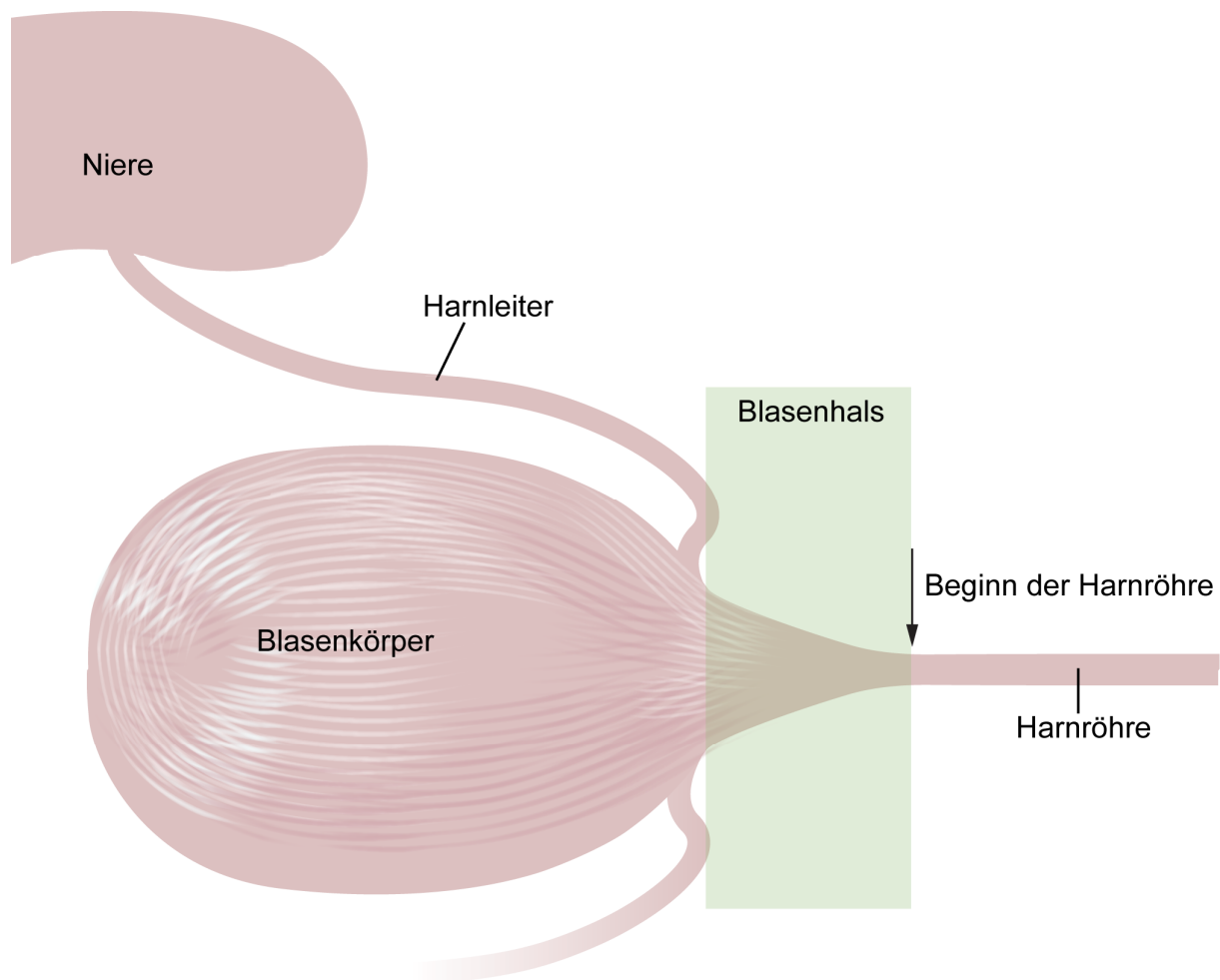


Abb. 4: Schematische Darstellung der Einteilung in Blasenkörper, Blasen Hals und kaudaler als Blasen Hals.

Bei der Erfassung der Daten wurde Microsoft Excel® als Speicherprogramm verwendet. Deskriptive und elementare statistische Tests wurden mit StatView 5.0® (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) durchgeführt. Die Residuen wurden visuell auf Normalverteilung, Homogenität und Unabhängigkeit beurteilt. Nominalwerte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Bei Gruppen mit $n < 5$ wurde der exakte Fisher-Test angewendet. Das Signifikanzniveau betrug durchwegs $p < 0.05$. Mittelwerte wurden als Median mit 25% und 75% Perzentilen angegeben. Für die linear gemischten Modelle wurden das Softwarepaket R⁵³ und Paket nlme angewendet⁵⁴. Zur Auswahl des Modells diente das AIC (Akaikes Informationskriterium). In die Auswertung einbezogen wurden nur die Hunde, bei denen beide Mündungen lokalisiert werden konnten. Die Zielvariablen Inkontinenz (ja/nein), Ektopie (ja/nein) und Lokalisation der Uretermündung (Gruppen I, II, III) wurden hinsichtlich der festen Effekte Geschlecht, Alter, Rasse, Reproduktionsstatus, anatomische Lokalisation, Ektopie und Inkontinenz sowie möglicher 2-Weginteraktionen untersucht. Die die Daten erhebende Klinik wurde als zufälliger Effekt in der Analyse der Einflussfaktoren auf die anatomische Lokalisation berücksichtigt.

$EU = \beta_1 \times \text{Geschlecht} + \beta_2 \times \text{Rasse} + \text{zufälliger Effekt (Untersuchungsort)}$

$\text{Gruppe} = \beta_1 \times \text{Geschlecht} + \beta_2 \times \text{Rasse} + \text{zufälliger Effekt (Untersuchungsort)}$

$\text{Inkontinenz} = \beta_1 \times \text{Geschlecht} + \beta_2 \times \text{Alter} + \beta_3 \times \text{Reproduktionsstatus} + \beta_4 \times EU + \beta_5 \times \text{Rasse}$

$\text{Inkontinenz} = \beta_1 \times \text{Geschlecht} + \beta_2 \times \text{Alter} + \beta_3 \times \text{Reproduktionsstatus} + \beta_4 \times \text{Gruppe} + \beta_5 \times \text{Rasse}$

4. Resultate

Insgesamt wurden 377 Hunde (308 ES bzw. 69 AS) auf ektopische Ureteren in Zürich (n=108 bzw. n=65), Hannover (n=142 bzw. n=2), München (n=34 bzw. n=1), Wien (n=10 bzw. n=1), Giessen (n=8 ES) sowie in Norderstedt, Babenhausen, Hofheim, Sattledt, Putten und Utrecht (jeweils n=1 ES) untersucht. Die meisten der ES waren in Deutschland gezüchtet worden, während die AS überwiegend aus der Schweiz stammten. Andere Herkunftsländer der beiden Rassen waren die Niederlande, Österreich, Finnland, Dänemark, Polen und Belgien.

Mit 202 Rüden wurden gesamthaft mehr Rüden als Hündinnen zur Untersuchung vorgestellt, das Geschlechterverhältnis war bei beiden Rassen vergleichbar ($p=0.4$). Der Anteil kastrierter Tiere war mit 6% niedrig, tendenziell wurden weniger kastrierte ES als AS untersucht ($p=0.0715$) (Tab.1). Das mittlere Alter der untersuchten ES und AS war ähnlich und betrug 3.4 (1.8; 5.5) Jahre ($p=0.2$). Von den 308 untersuchten ES Hunden waren 20 Rüden und 5 Hündinnen, von den 69 AS waren 1 Rüde und 2 Hündinnen inkontinent.

Tab.1: Rasse, Geschlecht, Reproduktionsstatus und Inkontinenzstatus der 377 untersuchten Hunde.

Rasse	ES				AS			
Anzahl	308				69			
Geschlecht	Rüden n=168		Hündinnen n=140		Rüden n=34		Hündinnen n=35	
Alter in Jahren	3.3 (1.8;5.8)		3.3 (1.5;5.2)		3.5 (2.3;6.7)		3.9 (2.1;4.7)	
Reproduktionsstatus Intakt / kastriert	160*	5*	130*	9*	30	4	32	3

*Angaben zum Reproduktionsstatus fehlen bei 3 ES-Rüden und einer ES-Hündin.

Als Untersuchungsverfahren (Tab. 2) wurde am häufigsten die Ultraschografie (n=375) eingesetzt (Abb. 5 - 7). Desweiteren wurden ausschliesslich oder in Kombination die Computertomografie (n=9) (Abb. 8 - 10), Röntgenuntersuchungen (n=7) (Abb. 11) oder die Endoskopie (n=6) (Abb. 12) zur Abklärung eingesetzt. Die Lokalisationen der beiden Ureterenmündungen und damit eine Einteilung in die Gruppen I, II oder III war bei 361 Hunden möglich. 4 weitere Hunde wurden der Gruppe III zugeordnet, obwohl nicht beide Mündungen eindeutig identifiziert wurden.

Drei dieser vier Hunde hatten einseitig eine ureterale Mündung in die Urethra und der vierte Hund hatte links eine Hydronephrose sowie einen extramuralen Ureterverlauf. 365 der 377 untersuchten Hunde wurden daher den Gruppen I (n=163), II (n=143) oder III (n=59) zugeordnet. Bei 10 Hunden, bei welchen mittels Ultraschall die Mündungen nicht eindeutig dargestellt werden konnten, wurde eine empfohlene weitere Abklärung vom Besitzer nicht gewünscht. Die restlichen 2 Hunde wurden wegen einseitiger Ektopie mit Hydronephrose operiert, genaue Angaben zu den ureteralen Mündungen liegen jedoch nicht vor.

Tab.2: Häufigkeit der eingesetzten Untersuchungsverfahren und die resultierende Einteilung von 365 der 377 untersuchten Hunde in die Gruppe I mit physiologisch korrekt mündenden Ureteren (I), in die Gruppe II mit intravesikaler ureteraler Ektopie (II) oder in die Gruppe III mit extravasikaler ureteraler Ektopie (III).

Untersuchungsmodalität	I	II	III	Keine Diagnose
Ultraschall	161	132	50	10
Zystoskopie, Ultraschall*			1	
IVP, Ultraschall*			1	
Ultraschall, CT*		8	1	
Ultraschall, Zystoskopie*	1	1	2	
Zystoskopie		1		
IVP			1	
Ultraschall, IVP*	1	1		
Ultraschall, retrograde Zystografie, IVP*			1	
Ultraschall, retrograde Zystografie*			2	
Ultraschall, explorative Laparotomie				2
Total	163	143	59	12

*Bei Nennung mehrerer Modalitäten ist die zuletzt genannte die Methode mittels derer eine genaue Lokalisation beider Ureterenmündungen möglich war.

Prozentual hatten in der Rassegruppe der ES signifikant ($p < 0.0001$) mehr Hunde Mündungen im Blasen Hals (45%) oder extravasikal (18%) als in der Gruppe der AS

(12% bzw. 4%). EU wurden bei Rüden (67%) deutlich häufiger als bei Hündinnen (41%) beobachtet ($p < 0.0001$), dieser Geschlechtsunterschied bestand in beiden Rassegruppen, war jedoch nur für die ES ($p < 0.0001$) nicht aber für die AS ($p = 0.3$) signifikant (Tab.3). Die ektopischen Mündungen lagen bei ES-Rüden deutlich häufiger als bei ES-Hündinnen extravasikal ($p = 0.0024$).

Tab. 3: Anzahl, Rassezugehörigkeit, Kontinenzstatus, Geschlechtszugehörigkeit und Reproduktionsstatus der Hunde mit physiologischen Ureterenmündungen (Gruppe I), mit intravesikaler ureteraler Ektopie (Gruppe II) und extravasikaler ureteraler Ektopie (Gruppe III).

	Gruppierung	I		II		III		Total
Entlebucher n=298	Kontinent n=273*							
	Intakt (Rüde/Hündin)	98	(38/60)	127	(73/54)	34	(28/6)	259
	Kastriert (Rüde/Hündin)	7	(0/7)	3	(3/0)	2	(1/1)	12
	Inkontinent n=25*							
	Intakt (Rüde/Hündin)	0	(0/0)	4	(3/1)	18	(15/3)	22
	Kastriert (Rüde/Hündin)	1	(0/1)	0	(0/0)	1	(1/0)	2
Appenzeller n=67**	Kontinent n=62							
	Intakt (Rüde/Hündin)	47	(21/26)	8	(5/3)	1	(1/0)	56
	Kastriert (Rüde/Hündin)	5	(3/2)	0	(0/0)	1	(1/0)	6
	Inkontinent n=3							
	Intakt (Rüde/Hündin)	1	(1/0)	0	(0/0)	1	(0/1)	2
	Kastriert (Rüde/Hündin)	1	(0/1)	0	(0/0)	0	(0/0)	1

*Fehlende Angaben: Bei 3 ES-Rüden (1 inkontinent, 2 kontinent) fehlen die Angaben zum Reproduktionsstatus.

**Bei einem intakten AS-Rüden und einer intakten AS-Hündin fehlen die Angaben zur Kontinenz.

Wurde bei Hunden eine unphysiologische Mündung festgestellt, so lag, unabhängig von Geschlecht und Rasse ($p = 0.8$ bzw. $p = 0.2$), in 92% der Fälle eine beidseitige Ektopie vor. Die Mündungen lagen meistens nahezu auf gleicher Höhe, bei Abweichungen lag in 20 Fällen die linke Uretermündung und in 9 Fällen die rechte Uretermündung weiter kaudal (Tab. 4). Abstandsmessungen zwischen der ureterovesikalen Mündung und dem vesikourethralen Übergang ergaben bei als

physiologisch eingestuften Ureteren Werte von 1.3 - 3.5 cm und bei den als intravesikal ektopisch befundenen Mündungen Werte von 0 - 1.8 cm.

Tab.4: Lokalisation der Mündungen des rechten und linken Ureters (Mündung rechts bzw. links) bei 361 Hunden gruppiert in die Mündungsbereiche physiologisch (I), Blasen Hals (II) mit leichtgradiger Abweichung von der Norm (IIa) oder deutlicher Abweichung von der Norm (IIb) und extravasikaler Mündung (III).

		Mündung rechts				Total
		I	IIa	IIb	III	
Mündung links	I	163	1	1	0	165
	IIa	1	10	1	0	12
	IIb	8	0	121	6	135
	III	5	0	6	38	49
Total		177	11	129	44	361

Der Einfluss der Variablen Rasse, Geschlecht und Klinik, welche die Untersuchung durchgeführt hat, wurde im Modell bei 361 Hunden, bei welchen beide Mündungen klar dargestellt werden konnten, auf die Lokalisation der Mündungen untersucht. Die Einflussgrößen Geschlecht, Rasse und die Interaktion zwischen Geschlecht und Rasse sind signifikant mit der Lokalisation assoziiert ($p < 0.00001$, $p < 0.00001$ bzw. $p = 0.0313$), wobei AS und/oder Hündinnen häufiger physiologische Mündungen haben.

Klinisch wegen Inkontinenz auffällig waren 28 Hunde (Tab. 3). Zwei der inkontinenten Hunde sowie weitere 8 Hunde, alles ES, hatten eine Hydronephrose mit Hydroureter. Bei 5 der 8 Hunde wurde die Hydronephrose im Rahmen des EU-Screening-Projekts diagnostiziert, bei einem Hund fiel die Hydronephrose anlässlich der Kastration auf. Ein Hund wurde wegen abdominaler Schmerzen vorgestellt und zu einem Hund fehlen nähere Informationen zum Vorstellungsgrund.

Der Anteil inkontinenter Hunde nahm von Gruppe I über Gruppe II zu Gruppe III (0,8%, 2,8% bzw. 36,4%) deutlich zu ($p < 0.0001$) (Tab. 3). Eine Hydronephrose wurde bei keinem der Hunde der Gruppe I, dagegen bei zwei Hunden der Gruppe II und 6 Hunden der Gruppe III diagnostiziert ($p < 0.0001$). Zwei Hunde mit Hydronephrose und Ektopie konnten wegen fehlender Befunde nicht gruppiert werden.

Inkontinent in der 163 Probanden umfassenden Gruppe I mit beidseits physiologischen Ureterenmündungen waren eine kastrierte ES-Hündin und eine kastrierte AS-Hündin sowie ein intakter AS-Rüde. Die Entlebucher Hündin zeigte die Harninkontinenz 3 Monate nach Kastration verstärkt. Bereits vor der Kastration hatten die Besitzer gelegentlich Harnträufeln bemerkt. Weitere Abklärungen, wie eine Harn-, Blutuntersuchung oder Anfertigung eines Harnröhrendruckprofils, wurden vom Besitzer abgelehnt, da ihn das gelegentliche Harnträufeln nicht störte. Bei der Appenzeller Hündin wurde anhand der Anamnese, Inkontinenz nur direkt nach dem Spaziergang und des endoskopischen Befundes einer Urinansammlung in der Vagina sowie einer geröteten Vaginalschleimhaut, eine Urovagina mit Vaginitis diagnostiziert. Die Therapie erfolgte durch Antibiose, Schmerzmedikation und Estriol sowie Absitzen nach der Miktion. Der 13 jährige AS-Rüde, der seit 2 Jahren v. a. im Schlaf inkontinent war, hatte neurologische Defizite in der Hinterhand. Keiner der Hunde mit physiologischen Ureterenmündungen zeigte Rückstauerscheinungen, wie Hydronephrose und/oder Hydroureter.

In der 143 Hunde umfassenden Gruppe II zeigten 4 ES gelegentliches Harnträufeln. Bei einer Hündin trat die Inkontinenz gleich nach Ovariectomie auf und machte sich vor allem in Bewegung bemerkbar. Ein Rüde verlor Urin nur nach dem Aufstehen, ein Rüde tröpfelte manchmal beim Liegen und während des Schlafens, ein weiterer sporadisch sowohl im Liegen, als auch beim Aufstehen, nach dem Spaziergang und bei Stress. Rückstauerscheinungen hatten in der Gruppe II 2 kontinente ES-Hündinnen, welche beide eine bilaterale Ektopie aufwiesen. Die Hydronephrose mit Hydroureter war linkseitig bzw. bilateral, in letzterem Fall bestand zusätzlich noch eine Ureterozele rechts.

In der Gruppe III waren von 59 Hunden 21 Hunde, ein AS und 20 ES, inkontinent. Sechs Hunde zeigten permanentes und 14 Hunde, darunter auch der AS, sporadisches Harnträufeln. Bei einem weiteren Hund war das Ausmass der Inkontinenz nicht bekannt. Von den 14 Hunden mit sporadischer Inkontinenz tröpfelten 8 Hunde v. a. im Liegen, 3 Hunde waren vermehrt nach dem Spazierengehen harninkontinent, ein Hund verlor nur bei Aufregung Urin, ein weiterer Hund war bis zu 7 Stunden nach der Miktion kontinent und verlor anschliessend kontinuierlich Urin. Eine gelegentlich inkontinente Hündin zeigte als Hauptsymptom Strangurie, welche nach operativer Korrektur des ektopischen Ureters sistierte. Von den Hunden der Gruppe III hatten 2 der inkontinenten ES-

Rüden sowie 4 kontinente ES-Hündinnen einseitig eine Hydronephrose, dabei war in 5 Fällen die linke Niere betroffen (Abb. 13, 14).

Hunde mit ektopischen Ureteren waren, unabhängig von Geschlecht und Reproduktionsstatus, gleich häufig von Inkontinenz betroffen ($p=0.1108$ bzw. $p=0.2$). Das Alter zu Beginn der Inkontinenz oder, wenn dies nicht bekannt, bei Vorstellung unterschied sich zwischen Rüden und Hündinnen mit ektopischen Ureteren deutlich. So waren inkontinente Hündinnen mit 0.6 (0.3; 3.1) Jahren jünger als inkontinente Rüden mit 3.9 (2.4; 6.2) Jahren ($p=0.0488$). Hündinnen hatten auch häufiger eine Hydronephrose als Rüden ($p=0.0024$).

Von den 25 inkontinenten Hunden mit unphysiologisch lokalisierten Ureterenmündungen, d.h. den inkontinenten Hunden der Gruppe II und III, konnten beide Ureterenmündungen in 24 Fällen dargestellt werden. Bei zwei Hunden lag eine einseitige Ektopie vor. In beiden Fällen mündete der linke Ureter in die Urethra. Von den 22 Hunden mit beidseitiger Ektopie hatten 4 Hunde eine beidseitige intravesikale Ektopie und bei je 2 Hunden mündete der rechte oder linke Ureter in den Blasenhal, während die Öffnung des jeweils anderen Ureters extravesikal lag. Bei den restlichen 14 Hunden lagen beide Mündungen extravesikal. Hunde mit bilateral ektopischen Ureteren waren nicht häufiger inkontinent als Hunde mit nur einem ektopischen Ureter ($p=0.96$).

Der Einfluss der Variablen Rasse, Geschlecht, Reproduktionsstatus sowie Gruppierung der Hunde anhand der Lokalisation der Mündungen, wurde im Modell bei 361 Hunden, bei welchen beide Mündungen klar dargestellt wurden, auf das Inkontinenzrisiko hin untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Inkontinenz und Gruppierung ($p=0.0001$), wohingegen Geschlecht, Reproduktionsstatus, Alter und Rasse das Inkontinenzrisiko nicht beeinflussten.

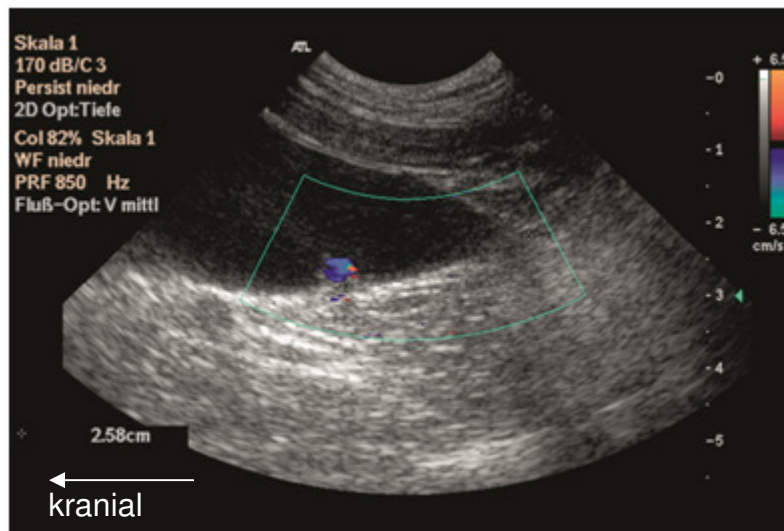


Abb. 5: Darstellung der linken physiologischen Uretermündung eines ES-Rüden mittels Ultraschall (Dopplersonografie), Sagittalschnitt durch die Harnblase. Der Abstand von der Uretermündung bis zum Ostium urethrae internum beträgt 2.58 cm. Der Harnjet ist im Dopplerfenster v. a. blau dargestellt.

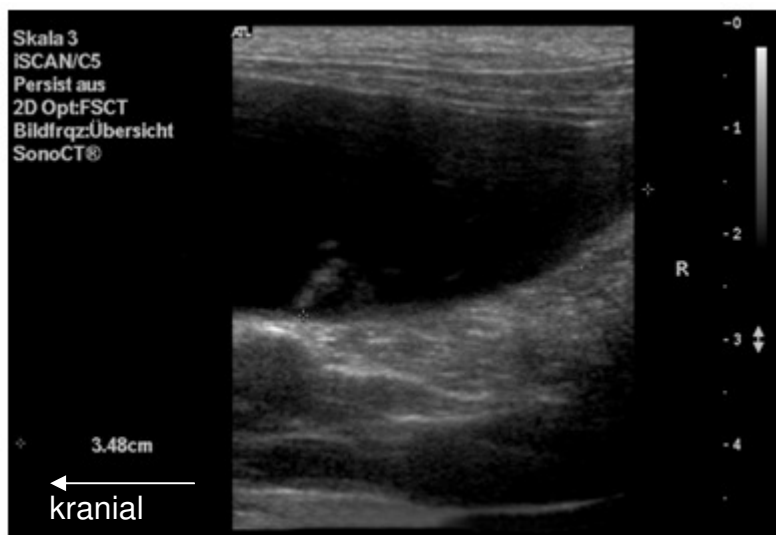


Abb. 6: Darstellung der rechten physiologischen Uretermündung einer AS-Hündin mittels Ultraschall (B-Mode), Sagittalschnitt. Der Abstand von der Uretermündung bis zum Ostium urethrae internum beträgt 3.48 cm.

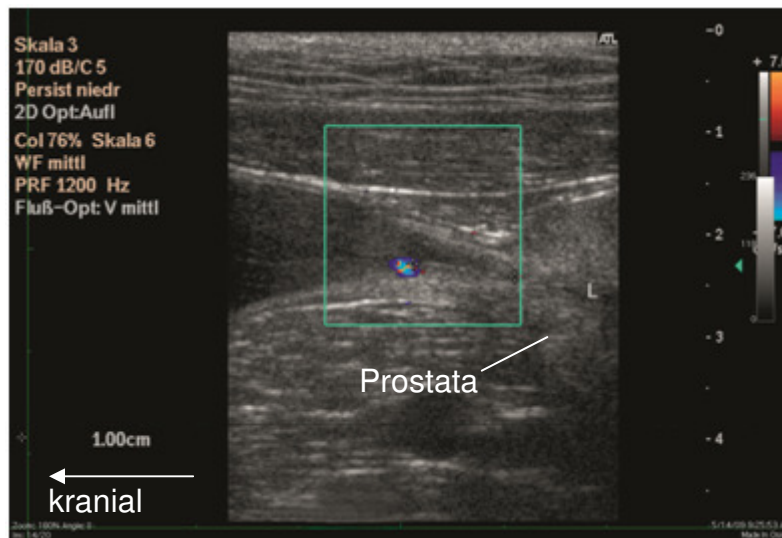


Abb. 7: Darstellung der linken intravesikal ektopisch mündenden Uretermündung bei einem ES-Rüden mittels Ultraschall (Dopplersonografie), Sagittalschnitt. Der Abstand von der Uretermündung bis zum Beginn des kranialen Randes der Prostata beträgt 1 cm, der Harnjet ist im Dopplerfenster blau dargestellt.

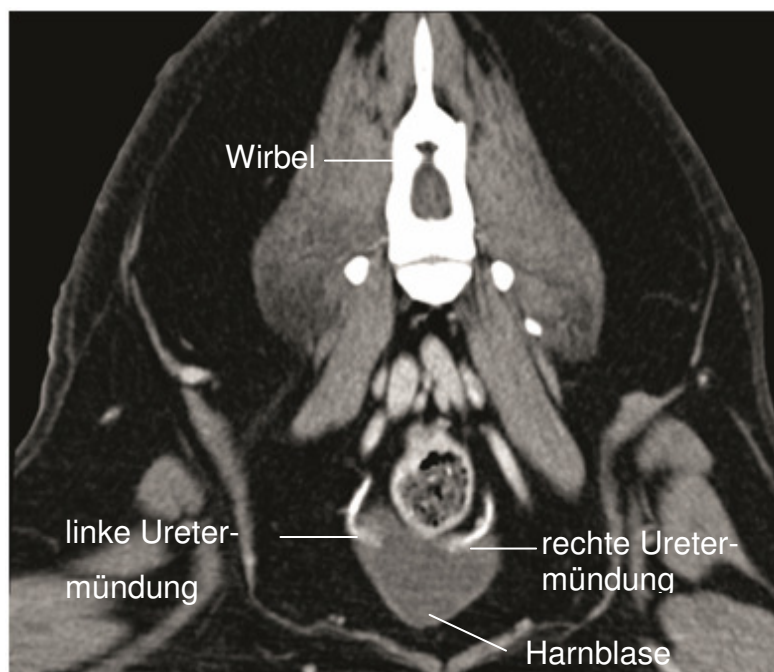


Abb. 8: Darstellung der physiologischen Ureterenmündungen eines ES-Rüden mittels Kontrastmittel-Computertomografie, transversale Rekonstruktion zur Darstellung der Ureterenmündungen.

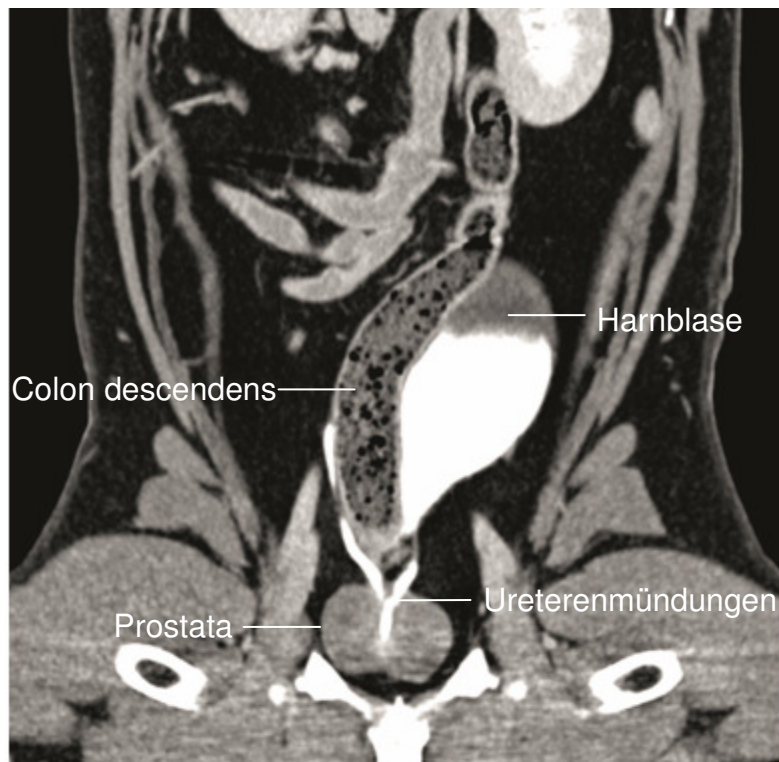


Abb. 9: Darstellung der extravesikal ektopisch mündenden Ureteren und des retrograden Urinflusses in die Harnblase eines ES-Rüden mittels Kontrastmittel-Computertomografie; dorsale Rekonstruktion.

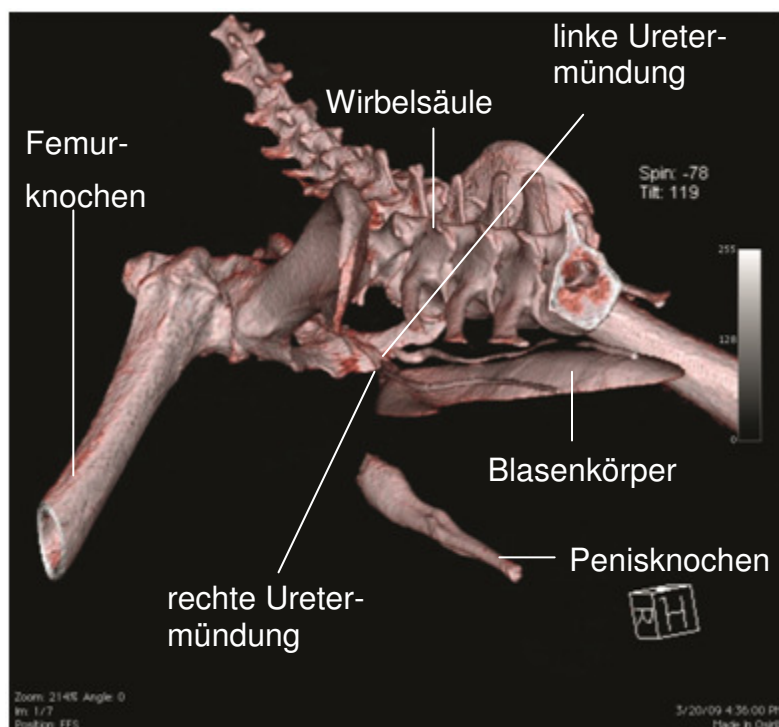


Abb. 10: 3D-Rekonstruktion der Kontrastmittel-Computertomografie von Abb. 9. Während der CT-Studie war der Hund in Rückenlage, zur leichteren Orientierung wurde das Bild um 180° gedreht. Im dorsalen Teil der Blase befindet sich ein Kontrastmittelsee (da das Kontrastmittel dichter ist als Harn, gravitiert es an den tiefsten Punkt).

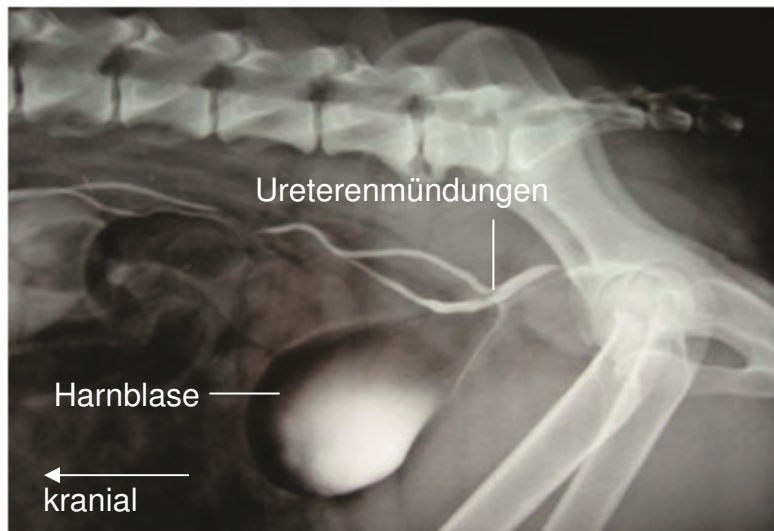


Abb. 11: Darstellung der extravasikal ektopisch mündenden Ureteren bei einem Rüden mittels intravenöser Urografie, Aufnahme des Bildes 7 Minuten nach intravenöser Verabreichung des Kontrastmittels. Beide Ureteren münden kaudal des Ostium urethrae internum. Die Harnblase füllt sich retrograd mit Kontrastmittel.

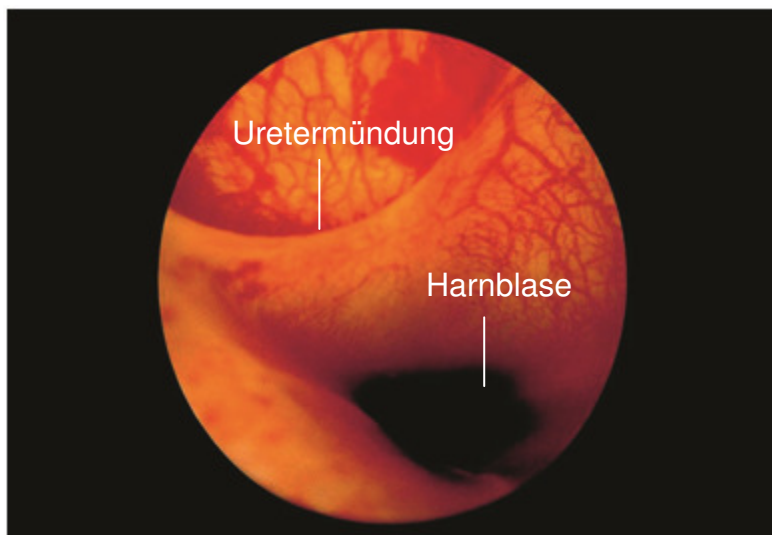


Abb. 12: Darstellung eines extravasikal ektopisch mündenden Ureters einer Hündin mittels Endoskopie.

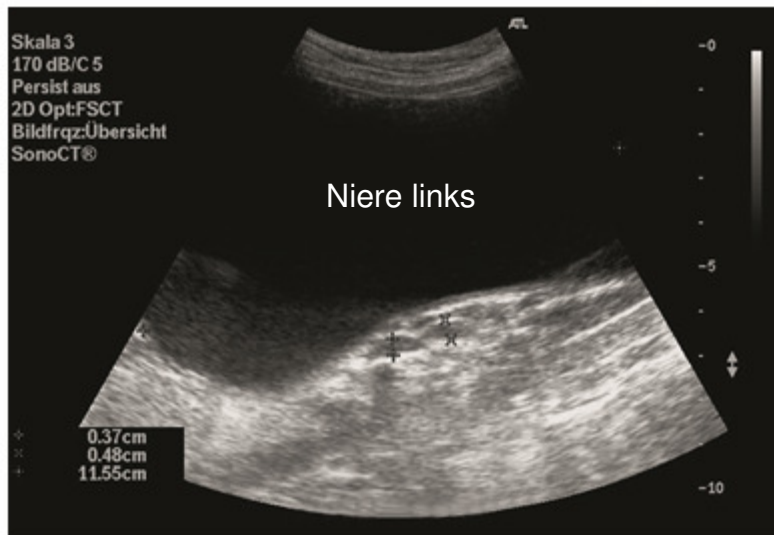


Abb. 13: Darstellung einer massiven linksseitigen Hydronephrose bei einer ES-Hündin mittels Ultraschall, Dorsalschnitt. Das Nierenparenchym ist fast vollständig verschwunden und die Niere auf einen Durchmesser von 11.55 cm dilatiert. Im Bild ist die Nebenniere mit Messpunkten markiert. Die Mündung des linken Ureters lag in der Urethra, rechts lag die Mündung im Blasenhalsh.

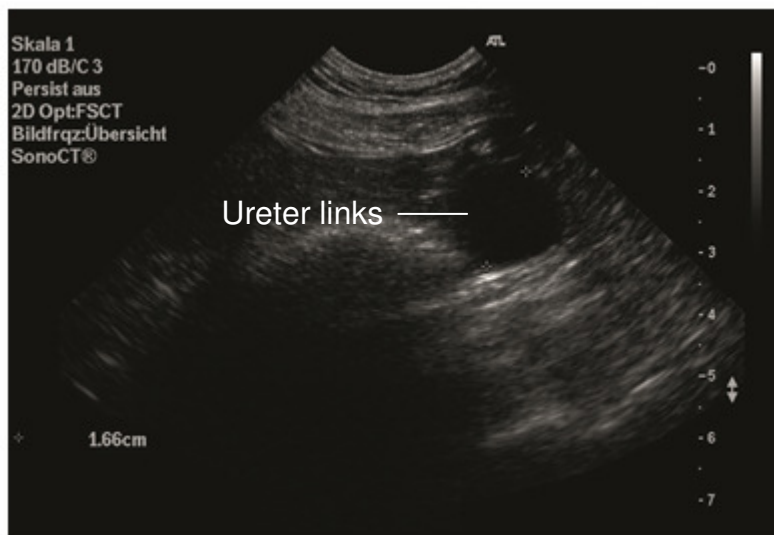


Abb. 14: Darstellung des dilatierten Ureters der Hündin aus Abb. 13 mittels Ultraschall; Transversalschnitt durch den linken Ureter, der hier einen Durchmesser von 1.66 cm zeigt.

5. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine deutlich höhere Prävalenz von EU beim ES als beim AS. Während nur 36% der ES physiologisch lokalisierte Mündungen der Ureteren aufwiesen, waren dies bei den AS 84%. Erste Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von Ektopien beim ES stammen bereits aus einer Studie, bei welcher Entlebucher Sennenhunde im Vergleich zu anderen Rassen bezogen auf die Klinikpopulation der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich überproportional häufig wegen ureteraler Ektopie operiert werden mussten⁵⁵. Diese deutliche Rasseprädisposition beim ES weist auf eine genetische Beteiligung hin. Der genetische Hintergrund der Erkrankung wird auch durch eine kürzlich erschienene Publikation belegt, welche in einer von EU betroffenen Familie mit einer Prävalenz von 16% eine familiäre Häufung von EU nachweist²⁸. Eine genetische Disposition der EU wurde in der Literatur bereits für verschiedene Rassen wie Sibirischer Husky, Neufundländer, West Highland White Terrier, Foxterrier, Miniatur und Toy Pudel sowie Labrador und Golden Retriever^{2,17,24,28-31} angenommen. Bisher existieren jedoch keine grösseren vergleichenden Untersuchungen zur Prävalenz. Die mit der vorliegenden Studie erstmals erhobenen Daten zur Häufigkeit der EU beim ES und beim AS sind jedoch vorsichtig zu beurteilen. Es wurden zwar überwiegend in der Zucht stehende Hunde untersucht, bei Anfrage durch den Besitzer wurde jedoch unabhängig von der geplanten Verwendung als Zuchthund, jeder ES und AS in die Studie eingeschlossen. Daher könnten sowohl vermehrt klinisch auffällige Hunde als auch verwandte Hunde eines klinisch betroffenen Hundes zur Untersuchung vorgestellt worden sein. Diese Tatsache trifft jedoch auf beide Rassehundegruppen zu, sodass die Aussage zur relativen Prävalenz „der ES ist rund 5-mal häufiger von Ektopie betroffen als der AS“ möglich ist.

Beim Vorliegen einer Ektopie bestand diese in 92% der Fälle bilateral. Dies deckt sich mit den Beobachtungen einer früheren Publikation³⁶, während bei anderen Studien der Anteil bilateraler Fälle nur zwischen 25% und 67% lag^{2,14,19,34,37,56}.

Auffällig ist, dass bei den Fällen mit beidseitiger Ektopie beide Ureteren meist ungefähr auf gleicher Höhe mündeten. Lag jedoch eine der Ureterenmündungen deutlich weiter kaudal als die andere, so war dies meist die linke. Ferner wurde bei den wenigen Fällen mit einseitiger Ektopie häufiger eine linksseitige Ektopie festgestellt. Dies ist sowohl aus der Veterinär- als auch aus der Humanliteratur

bekannt ^{56,57}. Eine Erklärung hierfür könnte die Position der zugehörigen Niere sein. Im Vergleich zur rechten Niere liegt die linke weiter kaudal.

Die Prävalenz der Ektopie war bei den ES-Rüden annähernd doppelt so hoch wie bei den ES-Hündinnen. Zudem mündeten bei Rüden diese auch vergleichsweise häufiger extravasikulär. Dieser Geschlechtsunterschied bestand ebenfalls bei den AS. Die im Vergleich zu Rüden niedrigere Prävalenz bei Hündinnen erstaunt, da in der Literatur Hündinnen anderer Rassen im Vergleich zu Rüden häufiger betroffen waren ^{2,19,24}. Hinsichtlich dieses Sexualdimorphismus wurde stets auf die weibliche Prädominanz für EU beim Menschen verwiesen ^{5,10,58}. Im Unterschied zum Hund, treten EU beim Menschen jedoch überwiegend im Zusammenhang mit Ureterduplikaturen ^{5,10,11} auf. Dabei drainieren zwei Ureteren eine doppelt angelegte Niere, beim Hund dagegen handelt es sich bei allen EU-Fallbeschreibungen, abgesehen von einer Ausnahme ⁵⁹ um single ectopic ureter system (SEUS), bei welchen ein Ureter, der ektopisch mündet, eine Niere drainiert. SEUS-Fälle beim Menschen sind in den meisten Ländern im Vergleich zu ureteralen Ektopie mit Ureterduplikaturen sehr selten ^{10,12,58}, in Japan und Australien scheinen jedoch deutlich mehr Fälle mit SEUS und diese meist bei Knaben aufzutreten ^{60,61}. Die regionalen Unterschiede der Inzidenzrate, der Geschlechtsprädisposition und beim Mensch auch der ureteralen Ektopieformen könnten genetisch bedingt sein.

Die hohe Prävalenz der Ektopie in der vorliegenden Studie ist auf den hohen Anteil ektopischer intravesikaler Mündungen zurückzuführen. Nur 29% der Hunde mit ektopischen Ureteren hatten eine oder beide Mündungen extravasikal. Das gehäufte Auftreten von intravesikal ektopischen Mündungen ist bisher nicht beschrieben. Im Unterschied zur vorliegenden Studie beziehen sich jedoch alle bisher publizierten Daten vor allem auf klinisch betroffene Hunde, d.h. auf Hunde, die wegen Inkontinenz oder wegen Nierenversagen zur Untersuchung vorgestellt wurden ^{2,24,28,45,62}. Eine weitere mögliche Erklärung für die hohe Prävalenz der intravesikalen Ektopie wäre die subjektive Befundung. Die Trennung zwischen physiologisch gelegener und intravesikal ektopischer Mündung ist schwierig. Die Definition des vesikourethralen Übergangs und damit der extravasikalen Mündungen dagegen ist anhand der röhrenförmig, d.h. parallel verlaufenden Urethrawand im Unterschied zur trichterförmig konvergierenden Blasenhalswand vergleichsweise einfacher. Abstandsmessungen zwischen den ureterovesikalen Mündungen oder zwischen einer ureterovesikalen Mündung und dem vesikourethralen Übergang sind stark von der

Blasenfüllung und der Körpergrösse abhängig⁶³. Da das Körpergewicht und der Füllungsstatus der „vollen“ Harnblase der untersuchten Hunde variierte und die aus der Literatur bekannten Referenzwerte^{28,63} eine starke Streuung aufweisen, wurde die Befundung nur anhand der Blasenform vorgenommen. Anhand der so vorgenommenen Beurteilung „physiologische Mündung Übergang Blasenkörper zu Blasen Hals“ und „intravesikuläre ektopische Mündung“ überlappten Abstandmessungen zwischen der ureterovesikalen Mündung und dem vesikourethralen Übergang (range 3,5 - 1,3 cm bzw. range 1,8 - 0 cm). Wären die Hunde anhand dieser Messungen gemäss den in einer CT-Studie erhobenen Referenzwerten mit 3,9 - 1,8 cm für physiologische Ureterenmündungen gruppiert worden⁶³, so hätte dies sogar zu einer noch höheren Prävalenzrate der intravesikalen Ektopie geführt.

Die Prävalenzrate der intravesikulären Ektopie bei amerikanischen ES war deutlich geringer²⁸ als die bei den hier vorgestellten ES. Dies ist auf das unterschiedliche Design der Studie zurückzuführen. In der 2010 publizierte Studie zum Phänotyp amerikanischer ES mit EU wurde als Beurteilungskriterium für intravesikulär ektopisch eine Distanz von weniger als 4mm zwischen den beiden Ureterenmündungen verwendet²⁸. Dieses Beurteilungskriterium erfasst einerseits nur bilateral auf gleicher Höhe in den Blasen Hals mündende ektopische Ureteren und andererseits nur starke Abweichungen. Letzteres zeigt der Vergleich mit Referenzwerten aus der Literatur⁶³, die für physiologisch mündende Ureteren eine Distanz von 1,9 - 4,1 cm angeben.

In der vorliegenden Studie wurde eine andere Hunderasse gleicher Grösse und ähnlicher Physiognomie als Kontrollgruppe gewählt, da bei Studienbeginn keine ultrasonografisch erhobenen Referenzwerte für die Einteilung des Phänotyps ureterale Ektopie vorlagen. Um das Risiko für Fehlbeurteilungen möglichst klein zu halten, wurden nur eindeutige ultrasonografische Befunde routinierter Radiologen ausgewertet und das Untersuchungsprozedere möglichst einheitlich gestaltet. Da aufgrund der subjektiven Klassifizierung die Gefahr einer uneinheitlichen Beurteilung bestand, wurde zudem die die Daten erhebende Klinik in der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten mitberücksichtigt.

Die Ultrasonografie wurde am häufigsten als Untersuchungsverfahren gewählt, da sie die am wenigsten invasive Methode darstellt und daher von den Besitzern am

ehesten akzeptiert wurde. Bei über 90% der Hunde erfolgte die Diagnosestellung und somit die Gruppierung der Hunde mittels einer Ultraschalluntersuchung, sodass sich diese Methode als Screeningmethode zur Darstellung der ureteralen Mündungen zu eignen scheint. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen von Lamb, der bereits 1998 postulierte, dass sich die Ultrasonografie zur Darstellung normaler Ureteren besser eignet als radiologische Kontraststudien²⁴. Bei 18 Hunden mit unklaren ultrasonografischen Befunden wurde die Diagnose in 9 Fällen mittels Kontrastmittel-Computertomografie und in 5 Fällen mittels Zystoskopie gestellt. Von beiden Untersuchungsmethoden ist bekannt, dass sie im Vergleich zu den kontrastmittelgestützten Röntgenuntersuchungen, Ausscheidungsurografie und retrograde Urografie, deutlich besser mit intraoperativen oder Sektionsbefunden übereinstimmen³⁵. Neben der Prävalenz einer Erkrankung bildet v. a. auch ihre klinische Relevanz unter Berücksichtigung der Morbidität und des Schweregrades anderer Erbkrankheiten sowie der Grösse der Zuchtbasis die Grundlage für die Entscheidung, ob eine Zuchtselektion sinnvoll und nötig ist. In der vorliegenden Studie waren 12,5% der Fälle mit Ektopie harninkontinent. Harninkontinenz ist das häufigste klinische Anzeichen von EU^{18,38}. Weitere mögliche Symptome sind eine Umfangsvermehrung des Abdomens²⁸ sowie die Anzeichen einer Harnwegserkrankung, wie Pollakisurie und Strangurie^{28,36}. Die Harninkontinenz äusserte sich bei den hier vorgestellten Hunden sehr variabel, mit leichtgradigen Formen, die durch Harnverlust von wenigen Tröpfchen charakterisiert waren, bis zu permanenter Harninkontinenz. Obwohl die Harninkontinenz bei anderen Rassen überwiegend permanent auftritt²², zeigten in der vorliegenden Studie jedoch nur 24% der inkontinenten Tiere mit ektopischen Ureteren eine permanente Inkontinenz. Bei 76% war die Inkontinenz intermittierend. Ob die Harninkontinenz permanent oder intermittierend auftritt, dürfte einerseits von der Position der ureteralen Öffnung und andererseits vom urethralen Verschlussdruck abhängig sein. Liegt die Öffnung des ektopisch mündenden Ureters in einem Bereich der Urethra, wo kein hoher Verschlussdruck herrscht, fliesst der Harn ungehindert ab und der Hund ist permanent inkontinent. In unserer Studie zeigten nur 10% der Hunde mit extravesikal mündenden Ureteren eine permanente Inkontinenz. Wenn die Öffnung des ektopen Ureters kranial des Bereichs mit hohem Urethraverschlussdruck liegt^{64,65}, dann dürfte der Harn retrograd in die Blase fliessen und der Hund kontinent sein. In unserer Studie zeigten 66% und 24% der Hunde mit extravesikal mündenden

Ureteren keine bzw. nur eine intermittierende Harninkontinenz. Daher ist anzunehmen, dass bei diesen die Ureteren kranial des Bereichs mit hohem Verschlussdruck in die Urethra mündeten. Die Ursache für eine Harninkontinenz bei ektopisch mündenden Ureteren im Blasen Hals ist vermutlich auf eine gestörte Trigonumfunktion zurückzuführen. Während der Blasenfüllungsphase trägt die hohe spontane Aktivität der Myozyten des Trigonums dazu bei den Blasenausgang zu verschliessen⁶⁶. Bei ausreichendem Urethroverschlussdruck, wird die Funktionsstörung des Trigonum vesicae jedoch klinisch nicht apparent. So waren denn auch nur 3% der Hunde mit intravesikulär ektopischen Ureteren inkontinent und dies zudem nur intermittierend. Der urethrale Verschlussdruck ist hier vermutlich entscheidend, wie am Fall einer Hündin mit intravesikal mündenden Ureteren gezeigt werden kann. Sie war bis zur Kastration kontinent, verlor danach aber bei Aufregung Urin. Eine Abnahme des Verschlussdrucks und/oder eine Detrusorinstabilität nach Kastration^{67,68} war vermutlich dafür verantwortlich, dass nach Kastration bei Aufregung ihr Blasendruck kurzfristig den Urethradruck überstieg.

Das erstmalige Auftreten der Harninkontinenz infolge von EU wurde in früheren Publikationen überwiegend bereits im Welpenalter beschrieben^{2,22}, wohingegen die Harninkontinenz der hier präsentierten Hunde mehrheitlich erst in der Adoleszenz auftrat. Diese Unterschiede sind vermutlich auf das Studiendesign zurückzuführen, da es sich in vorliegender Studie um eine Prävalenzerhebung und nicht um eine klinische Fallstudie handelt und somit auch leichtere Fälle erfasst werden.

Trotz der angeborenen Fehlbildung sind Rüden mit EU im Welpenalter häufig noch kontinent^{2,26}. Das erstmalige Auftreten der Inkontinenz von Rüden im fortgeschrittenen Alter wurde in der vorliegenden Studie bestätigt. Nur 2 Rüden waren bereits im ersten Lebensjahr inkontinent, 9 Rüden dagegen erst nach dem Alter von 3 Jahren, ein Rüde wurde sogar erst mit über 7 Jahren inkontinent. Das Auftreten der Inkontinenz im späteren Lebensalter bei Hündinnen und Rüden mit EU wird auf den nachlassenden Verschlussdruck der Harnröhre im höheren Alter oder nach Kastration zurückgeführt^{2,26}. Einen signifikanten Einfluss des Alters oder der Kastration auf das Inkontinenzrisiko konnten wir in der vorliegenden Studie jedoch nicht feststellen, allerdings ist die Anzahl inkontinenter Tiere auch gering.

Bei 10 der 377 untersuchten Hunde wurde in der vorliegenden Studie eine Hydronephrose festgestellt. In allen Fällen handelte es sich um ES mit EU. Ureterale

Ektopie ist häufig mit Rückstauerscheinungen wie Hydroureter und/oder Hydronephrose vergesellschaftet ^{14,28}, da die Ursache für die Entstehung der Hydronephrose der durch die unphysiologische Lage und Ausprägung der Ureterenöffnungen gestörte Harnabfluss ist. Desweiteren scheinen die Ureterenperistaltik und der Verschlussmechanismus der Ureterenöffnungen bei Hunden mit EU beeinträchtigt und begünstigen somit einerseits den ureterovesikalen Rückstau und/oder Rückfluss und andererseits das Aufsteigen von Infektionen ^{2,19}. Klinische Symptome sind alle Anzeichen einer Erkrankung der ableitenden Harnwege wie Polyurie/Polydipsie, Strangurie, Pollakisurie aber auch Abdominalschmerzen oder Zunahme des Abdominalumfangs ^{2,19,28}. Im Extremfall führt die Hydronephrose zu Nierenversagen. Eine anamnestisch bekannte klinische Symptomatik zeigten in der vorliegenden Studie drei Hunde mit Hydronephrose. Sechs der im Rahmen unserer Studie diagnostizierten ES mit Hydronephrose infolge von EU waren dagegen klinisch völlig unauffällig. Über Hydronephrose ohne Inkontinenz oder andere klinische Beschwerden wurde in der Veterinärmedizin bisher nur in einer kürzlich publizierten Studie über ES berichtet ²⁸. Auch in der Humanliteratur sind nur wenige derartige Fälle bekannt ⁶⁹⁻⁷¹. Von den sechs klinisch unauffälligen Hunden mit Hydronephrose lagen bei 2 Hündinnen die ektopischen Ureterenmündungen intravesikal, bei den restlichen vier extravesikal. Sie wurden alle erfolgreich operiert, wodurch eine mögliche Progression der Hydronephrose und damit ein potentiell resultierendes Nierenversagen verhindert werden konnte ⁴⁴. Inwieweit ein in der vorliegenden Studie beim ES festgestelltes Risiko von 2,7% für Hydronephrose ein Argument für eine ultrasonografische Vorsorgeuntersuchung ist, muss vom Besitzer nach tierärztlicher Aufklärung entschieden werden.

Klinisch erscheint die ureterale Ektopie beim ES relevant zu sein, da 32 von 308 untersuchten ES harninkontinent waren und/oder eine Hydronephrose aufwiesen, wohingegen in der Kontrollpopulation der AS mit 69 Hunden nur 1 AS betroffen war. Da die einzig mögliche Therapie der Ureterektopie die chirurgische Intervention in Form einer Laserablation, Ureteroneozystostomie oder die Neoureterostomie ist, stimmt eine Rate von rund 10% betroffener ES nachdenklich. Zudem ist der Erfolg der technisch anspruchsvollen Operation mit einer Kontinenzrate, die in der Literatur mit 22 - 72% angegeben wird, eher schlecht ^{2,14,16,20,55}.

Präventive Massnahmen wären daher beim ES dringend gefragt. Die vorliegende Arbeit bietet dafür eine Grundlage. Bereits aus den hier erhobenen Daten wird

jedoch klar, dass ein Zuchtausschluss von klinisch betroffenen Hunden nicht ausreichend ist. Auch wenn in der Gruppe mit intravesikaler Ektopie zwar eine Vielzahl der Hunde mit Ektopie klinisch nicht oder möglicherweise auch noch nicht auffällig war, so sind diese Tiere dennoch keinesfalls als „genetisch gesund“ zu betrachten. Ein Ausschluss aller Hunde mit ektopen ureteralen Mündungen ist ebenso wenig möglich, da ein Grossteil der heutigen Zuchtpopulation damit eliminiert werden würde. Bereits in den letzten Jahren stieg der Verwandtschaftskoeffizient beim ES kontinuierlich an ⁷². Eine zusätzliche und derart strenge Zuchtselektion würde zu einer noch kleineren Zuchtpopulation führen, in der Folge würden die verwandtschaftlichen Beziehungen in den Folgegenerationen überproportional zunehmen und das Auftreten anderer genetischer Erkrankungen weiter begünstigen. Zudem ist bis heute völlig unklar, ob phänotypisch unauffällige Tiere nicht ebenfalls eine oder mehrere Mutationen, die für EU verantwortlich sind, tragen können.

Aufgrund der klinischen Relevanz, der hohen Prävalenz, der schmalen Zuchtbasis und der anzunehmenden genetischen Grundlage der EU beim ES wurde zwischenzeitlich das hier vorgestellte Screening-Verfahren in Deutschland und in der Schweiz für ES, die zur Zucht eingesetzt werden sollen, vorgeschrieben. So sollen mehr Daten erhoben und Blutproben gesammelt werden, damit mittels populations- und molekulargenetischer Ansätze der Erbgang der ureteralen Ektopie aufgeklärt bzw. die chromosomale Region mit der verantwortlichen Mutation identifiziert werden kann. Ziel ist, dass mittels Gentest und gezielter Verpaarungen das Risiko für EU beim Nachwuchs reduziert werden kann. Dazu wurden bereits im Rahmen der vorliegenden Studie Abstammungsdaten sowie Blutproben der untersuchten Hunde zusammen mit den bei der Untersuchung erhobenen Befunden gesammelt. Von Interesse könnten die molekulargenetischen Ergebnisse auch für andere betroffene Hunderassen sein. Screeninguntersuchungen für EU wurden in Anlehnung an die hier vorgestellte Studie zwischenzeitlich auch bei anderen Hunderassen begonnen.

6. Referenzen

1. Vollmerhaus B: Harnapparat, in Frewein J, Vollmerhaus B (eds): Anatomie von Hund und Katze. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1994, pp 198-208
2. Holt PE, Moore AH: Canine ureteral ectopia: An analysis of 175 cases and comparison of surgical treatments. *Vet Rec* 136:345-349, 1995
3. Holt PE, Gibbs C: Congenital urinary incontinence in cats: A review of 19 cases. *Vet Rec* 130:437-442, 1992
4. Pringle JK, Ducharme NG, Baird JD: Ectopic ureter in the horse: Three cases and a review of the literature. *Can Vet J* 31:26-30, 1990
5. Musi L, Campobasso P, Cappellari F, et al: L'uretere ectopico. *Pediatr Med Chir* 11:129-135, 1989
6. Rutgers C, Chew DJ, Burt JK: Bilateral ectopic ureters in a female cat without urinary incontinence. *J Am Vet Med Assoc* 184:1394-1395, 1984
7. Dodson JL, Ferrer FA, Jackman SV, et al: Cloacal outlet obstruction with an ectopic ureter. *Urology* 55:775, 2000
8. Rolle U, Andersen HL, Puri P, et al: Innervation of congenitally hydronephrotic and normal porcine upper urinary tract. *BJU International* 89:566-570, 2002
9. Ghantous SN, Crawford J: Double ureters with ureteral ectopia in a domestic shorthair cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 42:462-466, 2006
10. Escala JM, Cadena Gonzalez Y, Lopez PJ, et al: Ectopic ureter in pediatrics. A change in the way of presentation. *Arch Esp Urol* 61:507-510, 2008
11. Nation E: Duplication of the kidney and ureter: A statistical study of 230 new cases. *J Urol* 51:456, 1944
12. Chowdhary SK, Lander A, Parashar K, et al: Single-system ectopic ureter: A 15-year review. *Pediatr Surg Int* 17:638-641, 2001
13. Cooper C, Snyder H: Anomalies of the ureter, in Gillenwater J, Grayhack J, Howard S, et al (eds): *Adult and Pediatric Urology* (ed 4). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002, pp 2155-2188
14. Dean PW: Canine ectopic ureter. *Comp Cont Educ Pract* 10:146-157, 1988

15. Smith CW: Ectopic ureter in the dog - a review of cases. J Am Anim Hosp Assoc 17:245-248, 1981
16. Smith AL, Radlinsky MG, Rawlings CA: Cystoscopic diagnosis and treatment of ectopic ureters in female dogs: 16 cases (2005-2008). J Am Vet Med Assoc 237:191-195, 2010
17. Hayes HM: Breed associations of canine ectopic ureter: A study of 217 female cases. J Small Anim Pract 25:501-504, 1984
18. Osborne CA: Ectopic Ureters and Ureterocele, in Osborne CA, Finco DR (eds): Canine and Feline Nephrology and Urology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 608-622
19. Stone EA, Mason LK: Surgery of ectopic ureters: Types, methods of correction, and postoperative results. J Am Anim Hosp Assoc 26:81-88, 1990
20. Lane IF, Lappin MR, Seim HB: Evaluation of results of preoperative urodynamic measurements in nine dogs with ectopic ureters. J Am Vet Med Assoc 206:1348-1357, 1995
21. Mayhew PD, Lee KC, Gregory SP, et al: Comparison of two surgical techniques for management of intramural ureteral ectopia in dogs: 36 cases (1994-2004). J Am Vet Med Assoc 229:389-393, 2006
22. Wiegand U, Nickel RF, van den Brom WE: Zur Prognose bei der Behandlung von ektopischen Ureteren beim Hund. Kleintierpraxis 41:157-167, 1996
23. Berent AC, Mayhew PD, Porat-Mosenco Y: Use of cystoscopic-guided laser ablation for treatment of intramural ureteral ectopia in male dogs: Four cases (2006-2007). J Am Vet Med Assoc 232:1026-1034, 2008
24. Lamb CR, Gregory SP: Ultrasonographic findings in 14 dogs with ectopic ureter. Vet Radiol Ultrasound 39:218-223, 1998
25. Anderson CC, Cook CR, Pope ER: What is your diagnosis? Ectopic ureter. J Am Vet Med Assoc 214:1321-1322, 1999
26. Reichler IM, Eckrich Specker C, Hubler M, et al: Ectopic ureters in 24 male and 26 female dogs: Clinical features, surgical technique and outcome. Vet Surg, submitted

27. Atwell JD: Familial incidence of bifid and double ureters. *Arch Dis Child* 49:390-393, 1974
28. North C, Kruger JM, Venta PJ, et al: Congenital ureteral ectopia in continent and incontinent-related Entlebucher Mountain Dogs: 13 Cases (2006-2009). *J Vet Intern Med*, 2010
29. Trebacz P, Jurka P, Galanty M: Use of prepubic minilaparotomy in the congenital ureteral ectopia treatment of dogs. *Bull Vet Inst Pulawy* 53:697-702, 2009
30. Thomas PC, Yool DA: Delayed-onset urinary incontinence in five female dogs with ectopic ureters. *J Small Anim Pract* 51:224-226, 2010
31. Hosgood G, Salisbury K, Blevins WE, et al: Unusual anatomic variation of bilateral ectopic ureters in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 195:1591-1592, 1989
32. Rüsse I: Harn- und Geschlechtsorgane, in Rüsse I, Sinowatz F (eds): *Lehrbuch der Embryologie der Haustiere* (ed 2). Berlin, Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1998, pp 304-334
33. Sinowatz F: Development of the urogenital system, in Hyttel P, Sinowatz F, Vejlsted M (eds): *Essentials of Domestic Animal Embryology*. Edinburgh, Saunders, 2010, pp 252-285
34. Ackermann N: Canine ureteral ectopia. *Calif Vet* 32:9-11, 1978
35. Samii VF, McLoughlin MA, Mattoon JS, et al: Digital fluoroscopic excretory urography, digital fluoroscopic urethrography, helical computed tomography, and cystoscopy in 24 dogs with suspected ureteral ectopia. *J Vet Intern Med* 18:271-281, 2004
36. Cannizzo KL, McLoughlin MA, Mattoon JS, et al: Evaluation of transurethral cystoscopy and excretory urography for diagnosis of ectopic ureters in female dogs: 25 cases (1992-2000). *J Am Vet Med Assoc* 223:475-481, 2003
37. Silverman S, Long CD: The diagnosis of urinary incontinence and abnormal urination in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:427-448, 2000
38. Fossum T: Ectopic ureter, in Fossum T (ed): *Small Animal Surgery* (ed 2). St. Louis, Mosby, 1997, pp 558-565

39. Mason LK, Stone EA, Biery DN, et al: Surgery of ectopic ureters - preoperative and postoperative radiographic morphology. *J Am Anim Hosp Assoc* 26:73-79, 1990
40. Waldron DR: Ectopic ureter surgery and its problems. *Probl Vet Med* 1:85-92, 1989
41. McLoughlin MA, Chew DJ: Diagnosis and surgical management of ectopic ureters. *Clin Tech Small Anim Pract* 15:17-24, 2000
42. McLoughlin M, Bjorling D: Ureters - congenital abnormalities of the ureter - ureteral ectopia, in Slatter D (ed): *Textbook of Small Animal Surgery* (ed 3). Philadelphia, Saunders, 2003, pp 1619-1623
43. Oglesby PA, Carter A: Ultrasonographic diagnosis of unilateral ectopic ureter in a Labrador dog. *J S Afr Vet Assoc* 74:84-86, 2003
44. Ross LA, Lamb CR: Reduction of hydronephrosis and hydroureter associated with ectopic ureters in two dogs after ureterovesical anastomosis. *J Am Vet Med Assoc* 196:1497-1499, 1990
45. Lettow E, Schwartz-Porsche DM, von Recum AF, et al: Ektope Ureterenmündungen in den Harntrakt und Nierendystopie beim Hund. *Zentralbl Veterinarmed A* 21:39-61, 1974
46. Steffey M: Congenital ectopic ureters in a continent male dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 224:1607-1610, 2004
47. Lamb CR: Ultrasonography of the ureters. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28:823-848, 1998
48. Lamb CR: Ultrasonography of the ureterovesicular junction in the dog: A preliminary report. *Vet Rec* 134:36-38, 1994
49. Yang JM, Yang SH, Hsu HC, et al: Transvaginal sonography in the morphological and functional assessment of segmental dilation of the distal ureter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:449-451, 2006
50. Holt PE: Ectopic ureter in the bitch. *Vet Rec* 98:299-300, 1976
51. Holt PE: Canine ectopic ureter - a review of twenty-nine cases. *J Small Anim Pract* 23:195-208, 1982

52. Tarvin GB: Surgical treatment of ectopic ureters. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 9:277-284, 1979
53. R Development Core Team: R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, in. Vienna, Austria, 2010
54. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, et al: nlme: Linear and nonlinear mixed effects models, 2010, R package version 3.1-97
55. Eckrich C: Ektopische Ureteren beim Hund: Eine retrospektive Analyse von 30 Fällen. Inaugural-Dissertation Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, 2006, p 32
56. Owen RR: Canine ureteral ectopia - a review. 1. Embryology and aetiology. *J Small Anim Pract* 14:407-417, 1973
57. Roy Choudhury S, Chadha R, Bagga D, et al: Spectrum of ectopic ureters in children. *Pediatr Surg Int* 24:819-823, 2008
58. Plaire JC, Pope JCt, Kropp BP, et al: Management of ectopic ureters: Experience with the upper tract approach. *J Urol* 158:1245-1247, 1997
59. O'Handley P, Carrig CB, Walshaw R: Renal and ureteral duplication in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 174:484-487, 1979
60. Terai A, Tsuji Y, Terachi T, et al: Ectopic ureter opening into the seminal vesicle in an infant: A case report and review of the Japanese literature. *Int J Urol* 2:128-131, 1995
61. Ahmed S, Barker A: Single-system ectopic ureters: A review of 12 cases. *J Pediatr Surg* 27:491-496, 1992
62. Owen RA: Three case reports of ectopic ureters in bitches. *Vet Rec* 93:2-10, 1973
63. Rozear L, Tidwell AS: Evaluation of the ureter and ureterovesicular junction using helical computed tomographic excretory urography in healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 44:155-164, 2003
64. Arnold S: Harninkontinenz bei kastrierten Hündinnen: Bedeutung, Pathophysiologie und Behandlung. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag, 1997
65. Kupper JR: Urethradruckprofile bei gesunden und harninkontineten Rüden. Inaugural-Dissertation Universität Zürich, 1995, pp 1-56

66. Roosen A, Wu C, Sui G, et al: Characteristics of spontaneous activity in the bladder trigone. *Eur Urol* 56:346-353, 2009
67. Arnold S: Harninkontinenz bei kastrierten Hündinnen. Teil 2: Diagnose und Behandlung. *Schweiz Arch Tierheil* 139:1-56, 1997
68. Nickel R: Studies on the function of the urethra and bladder in continent and incontinent female dogs. PhD Thesis. Utrecht, University Press, 1998
69. Husmann L, Tatsugami F, Aepli U, et al: Prevalence of noncardiac findings on low dose 64-slice computed tomography used for attenuation correction in myocardial perfusion imaging with SPECT. *Int J Cardiovasc Imaging* 25:859-865, 2009
70. Malaeb BS, Martin DJ, Littooy FN, et al: The utility of screening renal ultrasonography: Identifying renal cell carcinoma in an elderly asymptomatic population. *BJU Int* 95:977-981, 2005
71. Elmalik K, Chowdhury MM, Capps SN: Ureteric stents in pyeloplasty: A help or a hindrance? *J Pediatr Urol* 4:275-279, 2008
72. Heitmann M: Untersuchung zur Vererbung von Augenerkrankungen beim Entlebucher Sennenhund. Inaugural-Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover, 2003, p 151

7. Anhang

Fragebogen Harnträufeln bei Sennenhunden:

Heutiges Datum:

Angaben zum Besitzer

Name des Besitzers:

Adresse:

Telefon:

E-mail:

Angaben zum Hund:

Rasse:

Rufname:

Stammbaumname:

Zuchtbuchnummer:

Transpondernummer:

Name des Züchters:

Geburtsdatum:

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich

Kastriert: ☐ ja ☐ nein Datum der Kastration:

Harnträufeln: ☐ ja ☐ nein

Kopie der Ahnentafel liegt bei: ☐ ja ☐ nein

Anzahl Wurfgeschwister: männlich: weiblich:

Anzahl betroffener Wurfgeschwister: männlich: weiblich:

Ist in der Verwandtschaft des Hundes Inkontinenz aufgetreten (bei wem/Verwandschaftsgrad/Name des Hundes, Name des Besitzers, Hündin, Rüde, in welchem Alter):

.....
.....
.....
.....

Nur für inkontinente Hunde auszufüllen:

Inkontinenz seit (Datum):.....

Inkontinenz permanent: ☐ nein ☐ ja

Inkontinenz nur im Liegen: ☐ nein ☐ ja

Inkontinenz nur im Schlaf: ☐ nein. ☐ ja

Inkontinenz vor allem nach dem Spaziergang: ☐ nein. ☐ ja

Vorbehandlung mit:Erfolg:

Vorbehandlung mit:Erfolg:

Vorbehandlung mit:Erfolg:

Einverständnis zur Weitergabe der Daten an den Zuchtverband: ☐ ja ☐ nein

Einverständniserklärung des Besitzers:

Ich bin damit einverstanden, dass eine Blutprobe, Daten und/oder Befunde meines Hundes für ein genetisches Forschungsprojekt in der Arbeitsgruppe von PD Dr. I. M. Reichler genutzt werden. Die Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Falls ich mit der Weitergabe der Daten an den Clubverband einverstanden bin, habe ich dies entsprechend angegeben.

.....

(Ort, Datum, Unterschrift)

Befunde vom Tierarzt auszufüllen:

Blutprobe: ☐ ja ☐ nein

Kopie Ahnentafel: ☐ ja ☐ nein

Durchgeführte eigene Untersuchungen:

Dopplersonografie: ☐ ja ☐ nein

(mit Infusion: ☐ ja ☐ nein, mit Furosemid ☐ ja ☐ nein)

IVP: ☐ ja ☐ nein

Retrograde Zystografie: ☐ ja ☐ nein

SpiralCT: ☐ ja ☐ nein

Endoskopie: ☐ ja ☐ nein

Befunde:

Mündung des rechten Ureters: Verlauf des rechten Ureters:.....

Mündung des linken Ureters: Verlauf des linken Ureters:

Jetrichtung des rechten Ureters:

Jetrichtung des linken Ureters:

8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlichst bedanken, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben:

- Insbesondere bei Frau PD Dr. Iris M. Reichler für das Überlassen des Dissertationsthemas und die kompetente und hilfsbereite Unterstützung sowie das angenehme Arbeitsklima,
- Herr Dr. Claude Schelling für die Beratung und die Einsicht in die Zuchtproblematik,
- Herr Prof. Dr. Alois Boos für die Übernahme des Korreferates,
- Frau Dr. Sonja Hartnack für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen,
- allen Mitarbeiter/innen der Abteilung für Kleintierfortpflanzung, die immer wieder meine Entwürfe durchgelesen und korrigiert haben, mich unterstützt und motiviert haben: Christine Eckrich Specker, Erika Michel, Stefanie Feldmann, Susanne Peterson, Julia Palm, Reto Fritsche und Madeleine Hubler,
- den Mitarbeiter/innen der Abteilung für Radiologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich für die gute Zusammenarbeit bei den Untersuchungen, insbesondere Regine Hagen für die vielen Auswertungen,
- den Kolleg(inn)en Herr Dr. Stephan Hungerbühler von der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Frau Dr. Roswitha Dorsch von der medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Frau Prof. Dr. Katharina Hittmair von der Radiologischen Klinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien, Herr Prof. Dr. Rafael Nickel von der Tierklinik Norderstedt, den Kollegen der Justus-Liebig Universität Giessen und der Vetsuisse-Fakultät Bern sowie allen anderen Kolleg(inn)en, die mit uns kooperiert haben,
- dem Schweizer Sennenhund-Verein für Deutschland e.V. (SSV), dem Schweizerischen Club für Entlebucher Sennenhunde, dem Schweizerischen Club für Appenzeller Sennenhunde, dem Entlebucher Sennenhonden Club der Niederlande und dem Verein für Schweizer Sennenhunde in Österreich für

die Unterstützung der Studie und die Hilfsbereitschaft, die mir entgegengebracht wurde.

- Insbesondere danke ich an dieser Stelle Frau Margret Epple, Frau Lydia Rumplmayr, Herrn Max Heller, Herrn Dr. Paul Boss und Herrn Dr. Wim Duermeyer für die gute Zusammenarbeit,
- Frau Jeanne Peter für die Erstellung der Abbildungen und meiner Schwester für die Unterstützung bei der Bearbeitung der Bilder,
- allen Besitzern, die mit ihren Hunden an der Studie teilgenommen, bereitwillig Auskunft gegeben und zum Teil sehr lange Anfahrtswege in Kauf genommen haben,
- Certodog (Stiftung für das Wohl des Hundes) und dem Bundesamt für Veterinärwesen für die finanzielle Unterstützung des Projektes,
- meiner Familie für die Unterstützung während meiner Ausbildungszeit.

Lebenslauf

Name, Vorname Bitterli Fabienne Nicole

Geburtsdatum 12. Mai 1983

Geburtsort Olten SO

Nationalität Schweizerin

Heimatort Wisen SO

Ausbildung

1990 - 1994 Primarschule in Röschenz, BL, Schweiz

1994 - 1995 Sekundarschule in Laufen, BL, Schweiz

1995 - 2002 Gymnasium Laufenthal/Tierstein Laufen, BL, Schweiz

2002 Maturität Gymnasium Laufenthal/Tierstein Laufen, BL, Schweiz

2003 - 2008 Studium der Veterinärmedizin mit Schwerpunkt Kleintiere an der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Schweiz

2008 Staatsexamen an der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich,
Schweiz

2008 -2010 Assistentin und Doktorandin an der Abteilung für
Kleintierfortpflanzung des Tierspitals Zürich, Schweiz

Seit 2011 Assistentin in der Kleintierpraxis Landerer in Näfels GL

25.05.2011